약제 요양급여의 적정성 평가 결과

doxylamine succinate 10mg, pyridoxine hydrochloride 10mg

(디너지아장용정(독실아민숙신산염, 피리독신염산염), 신풍제약㈜)

☐ **제형, 성분·함량:**
- 1정당 독실아민숙신산염 10mg, 피리독신염산염 10mg

☐ **효능 · 효과**
- 보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2024년 제2차 약제급여평가위원회: 2024년 2월 1일
- 약제급여기준소위원회 심의일: 2023년 11월 24일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절”에 허가받은 약제로, 보건복지부 질의 회신에 따른 급여 적정성 평가 결과, 구역·구토 증상 개선 등 임상적 유용성이 확인되는 점, 정부 저출산 정책 등을 고려 시 건강보험 적용 필요성이 인정되며, [redacted] 제약사가 평가금액 이하([redacted]원/정)를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

○ 아울러, 건강보험 적용 전후 처방 양상에 변화가 있을 수 있으므로, 예상 사용량 및 적정 약가 수준에 대해 공단에서 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절’에 허가 받은 약제로, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제가 아닌 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절”에 허가받은 약제로, 피리독신은 수용성 비타민으로 아미노산, 지질 및 탄수화물의 대사에 관여하고, 독실라민은 H1 수용체에서 직접적으로 히스타민을 억제하는 작용을 하며, 간접적으로 전정기관에 작용함으로써, 무스카린 수용체에 억제작용을 보여 구토 중추의 자극을 감소시킴

- 교과서[1)2)3)]에서 신청품을 경증 중등도 임부의 구역 구토의 치료를 위한 1차 약제로 언급하고 있음

- 임상진료지침[4)5)]에서 신청품이 피리독신 단독 요법에 비해 더 효과적이라고 언급하며 1차 약제로 권고함

- **[위약군 대조 임상][6)7)]** 18세 이상, 임신 기간 7-14주 사이에 있고 PUQE(pregnancy unique quantification of emesis) 점수[8)] 6점 이상의 구역·구토를 경험하고 식단/생활습관 변경 등의 보존적 요법에 반응하지 않는 임부를 대상으로 신청품(131명)과 위약대조군(125명)을 비교한 무작위배정, 이중맹검, 다기관 위약대조 임상 연구 결과,

  ▪ 일차 평가지표인 PUQE 점수는 신청품군에서 기저 수치 대비 -4.8±2.7의 감소를 보였고, 위약군에서는 기저 수치 대비 -3.9±2.6의 감소를 보여 통계적으로 유의하게 신청품군에서 위약군 대비 기저 수치에서 더 큰 차이를 보였고(p=0.006) 웰빙 점수[9)]는

신청품군에서 2.8±2.8, 위약군에서 1.8±2.2로 통계적으로 유의하게 신청품군에서 위약군 대비 웰빙 점수의 개선을 보임(p=0.005)

- 이차 평가지표인 기저치 대비 매일의 PUQE 점수 변화의 합은 신청품군에서 61.5± 36.9, 위약군에서 53.5± 37.5로 통계적으로 유의하게 신청품군에서 더 큰 차이를 보임 (p<0.0001)
- 안전성 평가 결과 가장 일반적인 이상반응은 졸음(신청품군 14.5%, 대조군 2%), 두통(신청품군 13%, 대조군 16%)이었으나 대조군 대비 통계적으로 유의하게 증가된 경향은 보이지 않음

- 관련 학회[10]에 따르면, 신청품은 임신 중 구역 및 구토로 인해 일상생활에 지장이 생길 정도의 임부에서 반드시 필요한 약제로, 일반적으로 임부는 임신기간 약물 복용을 꺼리는 경향이 있으나, 약물 복용을 요청하는 경우 1차 치료제로 신청품을 처방하고 있음. 신청품은 여러 연구들에서 임신의 불량한 예후와 관련이 없다고 보고되었으며, 태아에 대한 안전성이 확인되었다는 의견을 제시함

○ 비용 효과성

- 신청품은 '보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절'에 허가받은 약제로 정부의 저출산 상황 해결을 위한 「난임·다태아 임산부 정책간담회」('23.5.25.) 후 결정 신청된 약제로 평가 방법 관련, 보건복지부 회신[11]에 따라 [redacted] 등을 검토함

- 보건복지부 회신에 따라 [redacted] 등을 검토한 결과,
  - [redacted]
  - [redacted]

○ 재정 영향[12]

- 제약사 제출 예상사용량[13]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원으로 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 5개국(미국, 영국, 독일, 스위스, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음

References

1) Williams Obstetrics, 26e (2022.) Chapter 57. Gastrointestinal Disorders
2) Current Medical Diagnosis & Treatment, 62e (2023.) chapter 19. Obstetrics & Obstetric Disorders
3) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14E (2022.) chapter 54. Gastrointestinal Motility and Water Flux, Emesis, and Biliary and Pancreatic Disease
4) ACOG PRACTICE BULLETIN_Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists> Nausea and Vomiting of Pregnancy. OBSTETRICS & GYNECOLOGY. 2018,131(1):e15-30
5) The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum Green-top Guideline No. 69 June 2016 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
6) Gideon Koren et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:571.e1-7.
7) Persaud N at el. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. PLoS ONE. 2018;13(1):e0189978.는 해당 임상 연구의 재평가 연구로 PUQE score, 삶의 질 등에서 신청품이 위약 대비 증상 개선에서 차이를 보임(일부 변수에서는 유의미한 차이가 없었음)
8) PUQE(pregnancy unique quantification of emesis) 점수: 3가지 측정변수로 구성되며 구역·구토 경험 시간, 빈도로 계산하며 3에서 15까지의 범위이며, 점수가 높을수록 증상 악화를 의미함
9) 환자의 웰빙 보고: 0점(가능한 가장 나쁨), 10(가장 좋음)
10) 한국모자보건학회([redacted]), 대한산부인과학회([redacted])
11) 질의 회신([redacted])
12) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
13) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도(정)	2차년도(정)	3차년도(정)
임산부 전체 사용량	[redacted]	[redacted]	[redacted]
신청품 사용량	[redacted]	[redacted]	[redacted]